

УДК 591.2 [006.6:615.28]:612.015.001.6(476)

**М. Ю. Ревтович<sup>2</sup>, В. Л. Недорезов<sup>1</sup>, А. И. Кохановский<sup>1</sup>, Е. Ю. Кохановская<sup>1</sup>,  
Т. Л. Юркович<sup>3</sup>, П. М. Бычковский<sup>3</sup>, С. О. Соломевич<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,  
г. Минск, Республика Беларусь

## **ДИНАМИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРОСПИДЕЛОНГА *IN VIVO***

*Из-за ухудшения экологической обстановки повышается уровень заболеваемости онкологическими заболеваниями, высокий удельный вес среди которых составляют распространенные формы, в том числе с диссеминацией опухоли по брюшине и плевре. С целью определения возможностей использования лекарственного средства Проспиделонг для интраперитонеальной химиотерапии изучена динамика гематологических и биохимических показателей периферической крови 120 нелинейных белых крыс при ежедневном в течение 28 суток внутрибрюшинном введении Проспиделонга в дозах 25 мг/кг и 80 мг/кг. Установлено, что курсовое применение Проспиделонга вызывало снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, изменения биохимических показателей, характерные для противоопухолевых препаратов, данные эффекты Проспиделонга являлись дозозависимыми и имели тенденцию к нормализации после 2 недельного восстановительного периода.*

➤ **Ключевые слова:** *хроническая токсичность, противоопухолевый препарат, фосфат декстрана, внутрибрюшинное введение.*

### **Введение**

Из-за ухудшения экологической обстановки повышается уровень заболеваемости онкологическими заболеваниями, высокий удельный вес среди которых составляют распространенные формы заболевания. Диссеминация опухоли по брюшине является общим признаком распространенности опухолевого процесса для большинства гастроинтестинальных злокачественных опухолей. Более того, существуют редкие опухоли брюшной полости – псевдомиксома и мезотелиома, которые также неблагоприятны в прогностическом отношении. Актуальность проблемы лечения диссеминированных поражений брюшины определяется недостаточной эффективностью существующих методов лечения пациентов с данной патологией. Так, при традиционном подходе к лечению диссеминации по брюшной полости средняя продолжительность жизни у пациентов с распространенным колоректальным раком составляет 5,2 мес, распространенным раком желудка 3,1 мес (по данным Европейского многоцентрового исследования EVOCAPE-1) [1], при распространенном раке яичников – 12–23 мес [2]. Более эффективной для лечения диссеминации злокачественных опухолей по брюшной полости является интраперитонеальная химиотерапия. Основной составляющей эффективного использования последней является пролонгированный характер действия химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость. На сегодняшний день в мире накоплен достаточно большой опыт проведения химиотерапии, однако окончательно не решены вопросы пролонгации противоопухолевого действия химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость.

Известно, что полимерсодержащие лекарственные формы обеспечивают пролонгирование терапевтического эффекта биологически активных веществ, снижение токсичности [3]. В качестве биоделивующих полимеров широкое применение нашли гидрогели на основе полисахаридов и синтетиче-

ских полимеров [4]. Поэтому одним из решений проблемы пролонгации противоопухолевой эффективности лекарственных средств, применяемых интраперитонеально, явилась разработка технологии получения пролонгированной лекарственной формы проспидина в виде гидрогеля на основе быстронабухающих смешанных эфиров декстрана, содержащих фосфорнокислые и карбаматные группы Проспиделонга [5]. Вместе с тем возникает вопрос, не повлияет ли использование подобных комплексных препаратов, обеспечивающих пролонгированный релиз и вместе с тем пролонгирование противоопухолевой активности, на частоту токсических осложнений интраперитонеальной химиотерапии.

*Целью* нашего исследования было изучение влияния на гематологические и биохимические показатели оригинального лекарственного средства Проспиделонг при многократном внутривнутрибрюшинном введении нелинейным белым крысам.

### **Материал и методы**

Исследование проводили на 120 нелинейных белых крысах обоего пола в возрасте 5 месяцев массой  $188 \pm 1,3$  г. По экспериментальным группам животных распределяли рандомизировано. В качестве критерия принимали массу тела таким образом, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в пределах животных одного пола более чем на 10%.

Выбор доз препарата основывался исходя из средней терапевтической дозы для человека, что в пересчете на животных составило 25 мг/кг, а также в 3,2 раза большая доза – 80 мг/кг. Учитывая данные фармакокинетики Проспиделонга при однократном внутривнутрибрюшинном введении [6], было рассчитано [7, с. 77–82], что при курсовом введении препарата 1 раз в день к 3 дню в крови будет создаваться стационарная концентрация препарата приблизительно в 2,1 раза большая, чем максимальная концентрация при введении начальной дозы.

Тестируемый и контрольный (растворитель, вода для инъекций) препараты вводили внутривнутрибрюшинно ежедневно в течение 28 дней в одно и то же время суток. После завершения курса введения препарата часть животных оставляли на 14 дней для изучения периода отмены препарата. Забор крови из каудальной полой вены для проведения гематологического и биохимического анализов осуществляли под тиопенталовым наркозом после окончания периода введения тестируемых субстанций и после окончания восстановительного периода.

Гематологические исследования крови проводили в цельной крови, стабилизированной 6% раствором динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (25 мкл/мл крови), на автоматическом гематологическом анализаторе СА-620 (Medonic, Швеция) по следующим показателям: гемоглобин (Hb), гематокрит (Hct), количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), средний объем эритроцитов (MCV), количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), количество лейкоцитов.

Биохимический анализ крови проводили в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Pab 300 plus» (Instrumentation Laboratory, Италия) и «Synthesis-45» (США) с использованием диагностических наборов производства Instrumentation Laboratory (Италия). В ходе анализов определяли активность ферментов: аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также концентрации метаболитов и электролитов: общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, общего билирубина, общего холестерина, триацилглицеридов (ТГ),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ .

Результаты экспериментов обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA for Windows” (версия 6.1). Количественные значения показателей не подчинялись закону нормального распределения и представлены в виде медианно-квартильных характеристик (медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей). Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками применяли U-критерий Манна-Уитни. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Вилкоксона. Статистическую значимость изменений исследуемых параметров устанавливали при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты** гематологического исследования крови контрольных и опытных животных, представленные в табл. 1, продемонстрировали, что хроническое применение Проспиделонга в целом не вызывало клинически значимых изменений морфологического состава крови нелинейных белых крыс: значения изучавшихся показателей находились в пределах видовой и сезонной физиологической нормы животных [8, 9].

Однако, необходимо отметить, что у самцов применение Проспиделонга в дозе 80 мг/кг приводило к статистически значимому по сравнению с контролем уменьшению показателей красной крови:

снижению гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, а также уменьшению количества лейкоцитов.

Таблица 1

Влияние хронического внутрибрюшинного введения Проспиделонга на морфологический состав крови и концентрацию гемоглобина нелинейных белых крыс (Ме, интерквартильный размах)

Показатель	Контроль		Проспиделонг, мг/кг			
			25,0		80,0	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Эритроциты, $\times 10^{12} \cdot \text{л}^{-1}$	8,04 (7,92; 8,19)	7,86 (7,18; 8,08)	8,04 (7,72; 8,53)	8,08 (7,70; 8,19)	7,16 <sup>0,043</sup> (6,75; 7,46)	8,07 (7,67; 8,23)
MCV, фл	52,2 (51,3; 52,8)	54,0 (52,5; 56,0)	52,6 (50,8; 52,4)	53,6 (51,8; 54,1)	53,5 (52,4; 54,8)	52,1 (50,9; 53,5)
Hct, %	41,9 (40,3; 42,9)	41,4 (39,6; 43,3)	42,3 (40,7; 44,9)	41,9 (41,2; 43,6)	37,5 <sup>0,034</sup> (36,1; 39,5)	42,9 (39,1; 44,9)
Тромбоциты, $\times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$	585 (548; 633)	564 (481; 702)	659 (534; 736)	621 (507; 687)	779 (564; 889)	741 (562; 805)
MPV, фл	5,7 (5,4; 5,7)	5,7 (5,4; 5,9)	5,6 (5,4; 5,7)	5,4 (5,4; 5,7)	5,7 (5,2; 5,95)	5,6 (5,4; 5,8)
Лейкоциты, $\times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$	10,3 (8,4; 16,8)	9,6 (7,7; 14,6)	11,7 (10,0; 14,4)	10,3 (8,6; 13,6)	7,3 <sup>0,016</sup> (6,3; 7,9)	9,2 (8,0; 13,1)
Hb, г/л	128 (124; 131)	125 (124; 133)	129 (125; 136)	131 (129; 135)	117 <sup>0,043</sup> (111,5; 122)	133 (124; 139)
MCH, пг	16,0 (15,9; 16,2)	16,7 (15,9; 17,0)	16,1 (15,2; 16,6)	16,7 (16,2; 16,9)	16,8 <sup>0,027</sup> (16,1; 17,0)	16,3 (15,9; 16,6)
MCHC, г/дл	307 (301; 307)	308 (305; 311)	307 (301; 311)	313 (308; 316)	310 (306; 311)	311 (308; 315)

Примечание. Верхний индекс – уровень статистической значимости отличий величин по сравнению с контролем по результатам теста Манна-Уитни.

Анализ морфологического состава крови животных по окончании периода восстановления (14 дней) после хронического внутрибрюшинного введения Проспиделонга выявил статистически значимые отличия в некоторых показателях у животных опытных групп по сравнению с контрольной (табл. 2). Как и в период хронического внутрибрюшного введения Проспиделонга, нами было отмечено снижение показателей красной крови, лейкоцитов. Влияние исследуемого лекарственного средства на морфологический состав венозной крови носило дозозависимый характер и было наиболее выраженным при использовании дозы Проспиделонга 80 мг/кг.

Таблица 2

Морфологический состав крови и концентрация гемоглобина у нелинейных белых крыс в конце восстановительного периода после отмены Проспиделонга (Ме, интерквартильный размах)

Показатель	Контроль		Проспиделонг, мг/кг			
			25,0		80,0	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Эритроциты, $\times 10^{12} \cdot \text{л}^{-1}$	8,16 (8,11; 8,55)	7,84 (7,41; 7,96)	7,57 <sup>0,003</sup> (7,24; 7,9)	9,10 (7,95; 9,79)	6,55 <sup>&lt;0,001</sup> (4,8; 7,1)	6,95 <sup>&lt;0,001</sup> (6,89; 6,98)
MCV, фл	52,6 (51,7; 53,5)	52,4 (52,1; 53,6)	53,1 (52,5; 54,3)	52,1 (50,4; 52,9)	59,4 <sup>&lt;0,001</sup> (55,4; 63,6)	56,0 (52,6; 57,4)
Hct, %	43,9 (41,1; 46,9)	40,7 (39,5; 41,6)	40,6 <sup>0,027</sup> (38,7; 42,8)	47,8 (39,7; 52,1)	38,9 <sup>0,005</sup> (31,1; 40,9)	37,2 (35,8; 40,8)
Тромбоциты, $\times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$	584 (579; 650)	443 (393; 496)	569 (517; 645)	607 <sup>0,021</sup> (515; 720)	906 (480; 1002)	444 (358; 597)
MPV, фл	5,7 (5,5; 5,9)	5,5 (5,3; 5,6)	5,6 (5,3; 5,7)	6,2 <sup>0,003</sup> (5,9; 6,3)	5,9 (5,8; 6,2)	5,9 <sup>0,043</sup> (5,7; 6,2)
Лейкоциты, $\times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$	10,8 (9,6; 18,9)	11,7 (8,5; 12,1)	18,9 <sup>0,015</sup> (14,0; 22,8)	8,1 (7,5; 10,4)	10,8 (8,2; 12,3)	12,5 (10,4; 17,5)
Hb, г/л	137 (130; 145)	129 (124; 134)	124 <sup>0,015</sup> (119; 133)	142 (125; 155)	116 <sup>&lt;0,001</sup> (90; 120)	116 <sup>0,002</sup> (112; 125)
MCH, пг	16,4 (16,0; 16,6)	16,7 (16,2; 17,0)	16,4 (16,2; 16,9)	15,7 <sup>0,012</sup> (15,4; 15,9)	17,7 <sup>0,005</sup> (16,7; 18,8)	17,0 (16,4; 17,7)
MCHC, г/дл	315 (308; 317)	317 (311; 321)	310 (309; 311)	300 (296; 313)	296 <sup>0,002</sup> (292; 301)	308 (298; 315)

Примечание. Верхний индекс – уровень статистической значимости отличий величин по сравнению с контролем по результатам теста Манна-Уитни.

Изучение метаболической токсичности продемонстрировало, что внутрибрюшинное введение Проспиделонга в течение месяца приводит к статистически значимому по сравнению с контролем снижению активности АЛТ, ЩФ, уменьшению концентрации альбумина, увеличению концентраций мочевины, холестерина, ТГ (табл. 3). При этом указанные изменения более выражены у самцов животных, а также при использовании более высокой дозы препарата. Статистически значимых изменений в электролитном составе венозной крови нами не отмечено.

Таблица 3

Влияние хронического внутрибрюшинного введения Проспиделонга на биохимический состав сыворотки крови неллинейных белых крыс (Ме, интерквартильный размах)

Показатель	Контроль		Проспиделонг, мг/кг			
			25,0		80,0	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
АСТ, Е/л	137 (122; 147)	120 (106; 139)	107 <sup>0,035</sup> (99; 120)	91 (86; 123)	101 (89; 128)	132 (115; 158)
АЛТ, Е/л	79 (72; 86)	54 (45; 57)	46 <sup>0,015</sup> (33; 55)	35 <sup>0,019</sup> (33; 41)	45 <sup>0,004</sup> (30; 49)	38 <sup>&lt;0,001</sup> (31; 40)
ЩФ, Е/л	349 (315; 412)	210 (186; 236)	173 <sup>&lt;0,001</sup> (131; 203)	162 (134; 189)	212 <sup>0,002</sup> (140; 232)	201 (153; 228)
Коэффициент де Ритиса	1,72 (1,56; 1,98)	2,12 (1,85; 2,63)	2,46 <sup>0,005</sup> (2,00; 3,05)	2,58 (2,23; 2,88)	2,38 <sup>0,003</sup> (2,02; 2,85)	3,13 <sup>&lt;0,001</sup> (2,94; 5,13)
АЛТ/ЩФ	0,22 (0,20; 0,23)	0,27 (0,23; 0,29)	0,25 <sup>0,035</sup> (0,23; 0,36)	0,27 (0,21; 0,28)	0,20 (0,17; 0,35)	0,20 (0,17; 0,22)
Общий белок, г/л	66 (65; 71)	73 (69; 80)	62 (54; 65)	68 (60; 75)	62 (58; 69)	77 (72; 78)
Альбумин, г/л	27 (25; 30)	32 (28; 34)	25 <sup>0,035</sup> (21; 25)	25 <sup>0,002</sup> (24; 27)	25 (20; 26)	29 <sup>0,044</sup> (26; 29)
Коэффициент А/Г	0,66 (0,63; 0,70)	0,73 (0,69; 0,73)	0,61 (0,58; 0,68)	0,65 <sup>0,024</sup> (0,58; 0,66)	0,61 <sup>0,034</sup> (0,57; 0,64)	0,60 <sup>&lt;0,001</sup> (0,54; 0,63)
Креатинин, мкмоль/л	43,9 (40,2; 47,6)	46,3 (42,2; 53,0)	44,2 (38,8; 47,0)	44,9 (44,2; 47,6)	46,3 (38,8; 50,7)	56,7 <sup>0,006</sup> (56,0; 61,1)
Мочевина, ммоль/л	5,2 (4,4; 5,8)	4,9 (4,4; 5,2)	5,6 (5,3; 5,8)	5,9 <sup>0,040</sup> (5,1; 7,1)	7,2 (4,8; 7,8)	9,7 <sup>&lt;0,001</sup> (7,8; 14,3)
Билирубин, мкмоль/л	3,8 (3,4; 4,3)	4,4 (4,1; 4,8)	3,5 (3,1; 3,5)	3,9 (3,3; 4,1)	3,7 (3,1; 4,0)	2,8 <sup>&lt;0,001</sup> (1,7; 3,0)
Холестерол, ммоль/л	1,5 (1,1; 1,6)	2,4 (1,6; 2,3)	1,8 <sup>0,029</sup> (1,7; 2,0)	2,0 (1,7; 2,3)	2,2 <sup>0,006</sup> (1,8; 2,6)	2,5 (2,2; 3,3)
Триацилглицериды, моль/л	0,78 (0,66; 0,98)	0,88 (0,43; 1,65)	0,76 (0,62; 0,95)	0,71 (0,56; 0,85)	1,81 <sup>0,004</sup> (1,41; 1,94)	0,81 (0,54; 1,00)
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	136 (128; 142)	144 (139; 151)	139 (127; 142)	139 (138; 142)	138 (134; 147)	151 (146; 157)
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,73 (2,33; 3,02)	3,16 (2,65; 3,21)	2,84 (2,60; 3,20)	3,14 (2,85; 3,17)	3,20 (2,56; 3,24)	2,88 (2,77; 3,23)
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	97,4 (91,7; 99,8)	100,8 (98,2; 109,4)	96,0 (86,9; 99,0)	100,0 (97,9; 101,2)	94,2 (91,2; 98,9)	101,5 (98,5; 103,3)

Примечание. Верхний индекс – уровень статистической значимости отличий величин по сравнению с контролем по результатам теста Манна-Уитни.

Через две недели после отмены Проспиделонга (табл. 4) в сыворотке крови животных изменения, описанные выше, сохранялись. Так, при использовании дозы Проспиделонга 25 мг/кг как у самцов, так и у самок сохранялись достоверные в сравнении с контролем изменения следующих показателей: снижение активности АЛТ, увеличение коэффициента де Ритиса, увеличение концентрации мочевины, холестерина, снижение концентрации билирубина. Достоверных изменений в электролитном составе венозной крови в восстановительном периоде после применения Проспиделонга в дозе 25 мг/кг нами не отмечено.

В восстановительном периоде после использования дозы Проспиделонга 80 мг/кг наиболее выраженные изменения были отмечены нами у самцов крыс, несколько меньшие изменения были у самок. При этом общими как для тех, так и для других явились: снижение активности АСТ, АЛТ, гипоальбуминемия, гипопроteinемия. У самцов так же отмечено достоверное в сравнении с контролем снижение концентрации хлоридов в венозной крови.

Таким образом, из изученных 16 показателей, характеризующих биохимический состав сыворотки крови, при использовании Проспиделонга в дозе 25 мг/кг изменения отмечены у самцов в 7 показателях, у самок – в 4 показателях; после двухнедельного восстановительного периода изменения сохранялись у самцов в 5 показателях, у самок в 4. При использовании дозы Проспиделонга 80 мг/кг изменения отмечены у самцов в 6 из 16 изученных показателей, у самок – в 7; после двухнедельного восстановительного периода изменения сохранялись у самцов в 4 показателях, у самок в 7. То есть при использовании двух вышеуказанных доз Проспиделонга имела место тенденция к нормализации выявленных нами метаболических нарушений.

Таблица 4

*Биохимический состав сыворотки крови неллинейных белых крыс через 14 дней после отмены Проспиделонга (Ме, интерквартильный размах)*

Показатель	Контроль		Проспиделонг, мг/кг			
			25,0		80,0	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
АСТ, Е/л	139 (126; 155)	122 (115; 140)	123 (110; 130)	134 (113; 168)	89 <sup>0,042</sup> (71; 130)	133 (113; 179)
АЛТ, Е/л	61 (60; 67)	48 (40; 52)	45 <sup>&lt;0,001</sup> (35; 52)	30 <sup>0,042</sup> (29; 32)	27 <sup>0,031</sup> (18; 55)	39 (30; 54)
ЩФ, Е/л	248 (235; 374)	214 (174; 310)	215 <sup>&lt;0,001</sup> (185; 233)	160 (159; 169)	192 <sup>0,031</sup> (111; 206)	322 (224; 349)
Коэффициент де Ритиса	2,11 (1,97; 2,61)	2,94 (2,33; 3,40)	3,40 <sup>0,023</sup> (2,38; 3,49)	4,08 <sup>0,007</sup> (3,89; 4,62)	2,88 (2,36; 3,17)	3,42 (2,94; 4,09)
АЛТ/ЩФ	0,26 (0,24; 0,26)	0,19 (0,15; 0,25)	0,20 (0,17; 0,23)	0,19 (0,17; 0,27)	0,16 (0,11; 0,27)	0,13 (0,10; 0,16)
Общий белок, г/л	78 (71; 87)	75 (71; 81)	63 <sup>0,001</sup> (57; 68)	81 (70; 87)	50 <sup>&lt;0,001</sup> (35; 61)	59 <sup>0,023</sup> (56; 64)
Альбумин, г/л	32 (28; 34)	30 (28; 33)	26 (25; 27)	26 (24; 29)	18 <sup>&lt;0,001</sup> (15; 23)	22 <sup>0,002</sup> (19; 23)
Коэффициент А/Г	0,68 (0,66; 0,69)	0,67 (0,60; 0,73)	0,71 (0,67; 0,76)	0,50 <sup>0,007</sup> (0,46; 0,56)	0,70 (0,56; 0,79)	0,54 <sup>0,023</sup> (0,49; 0,64)
Креатинин, мкмоль/л	49,0 (48,3; 52,4)	50,5 (49,4; 54,5)	43,6 (38,8; 49,0)	59,0 (50,1; 62,6)	41,3 (24,3; 58,9)	55,7 (44,9; 61,9)
Мочевина, ммоль/л	6,1 (5,3; 6,6)	6,1 (4,7; 6,8)	7,9 <sup>0,005</sup> (6,9; 8,7)	8,4 <sup>&lt;0,001</sup> (8,3; 10,0)	3,9 (2,4; 8,2)	6,1 (4,8; 8,5)
Билирубин, мкмоль/л	4,6 (4,4; 4,8)	4,0 (3,7; 4,2)	3,2 <sup>&lt;0,001</sup> (2,3; 3,7)	2,6 <sup>&lt;0,001</sup> (2,2; 3,4)	2,6 <sup>0,016</sup> (2,6; 3,4)	3,4 <sup>0,043</sup> (3,0; 3,9)
Холестерол, ммоль/л	1,7 (1,6; 1,9)	2,1 (1,9; 2,6)	1,9 (1,7; 2,1)	2,0 (1,7; 2,5)	1,9 (1,0; 2,4)	2,1 (1,6; 2,2)
Триацилглицериды, ммоль/л	0,50 (0,44; 0,62)	0,67 (0,54; 0,79)	0,60 (0,35; 0,92)	0,29 <sup>0,002</sup> (0,26; 0,44)	0,75 <sup>0,002</sup> (0,70; 1,39)	0,81 (0,64; 1,01)
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143 (141; 157)	151 (147; 156)	145 (142; 147)	151 (148; 166)	122 <sup>&lt;0,001</sup> (95; 133)	139 (122; 156)
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	3,05 (2,89; 3,22)	2,84 (2,67; 3,02)	2,70 (2,67; 2,79)	2,87 (2,74; 2,91)	2,79 (1,73; 2,90)	2,64 (2,15; 2,94)
СГ, ммоль/л	101,4 (100,5; 112,0)	101,1 (98,1; 107,9)	101,7 (101,4; 102,1)	102,2 (99,8; 111,1)	82,7 <sup>&lt;0,001</sup> (66,8; 90,8)	95,8 (83,3; 107,4)

Примечание. Верхний индекс – уровень статистической значимости отличий величин по сравнению с контролем по результатам теста Манна-Уитни.

Таким образом, введение Проспиделонга в исследуемых дозах в течение 28 дней не вызывало патологических изменений морфологического состава крови, но приводило к статистически значимому по сравнению с контролем уменьшению показателей красной крови у подопытных животных. Снижение количества общего белка, альбумина, активности ферментов, увеличение мочевины, холестерина и ТГ на фоне хронического внутрибрюшного введения Проспиделонга указывали на токсическое поражение печени с нарушением ее белоксинтетической функции. Эти изменения сохранялись и через 2 недели после отмены препарата, в так называемом восстановительном периоде.

В результате проведенных исследований по изучению хронического внутрибрюшинного введения Проспиделонга нелинейным белым крысам было показано, что:

1. Побочные эффекты были аналогичны эффектам практически всех противоопухолевых препаратов, являлись дозозависимыми и включали:

- уменьшение величин показателей красной крови (количества эритроцитов, гематокрита, концентрации гемоглобина, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците);
- уменьшение количества лейкоцитов;
- снижение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, уменьшение концентрации альбумина, увеличение концентраций мочевины, холестерина, триацилглицеридов;

2. Различия в гематологических, биохимических показателях опытных животных по сравнению с животными контрольной группы частично сохранялись через две недели после отмены Проспиделонга, однако отмечалась тенденция к их нормализации.

Таким образом, интраперитонеальное применение Проспиделонга в эксперименте *in vivo* характеризуется приемлемой токсичностью даже при многократном внутрибрюшинном введении исследуемого лекарственного средства. Учитывая пролонгированный характер противоопухолевой активности Проспиделонга, ежедневное внутрибрюшинное введение его в клинических условиях лишено смысла. Однако, принимая во внимание низкую токсичность данного лекарственного средства, продемонстрированную нами в настоящем исследовании, можно ожидать, что при однократной и даже двукратной интраперитонеальной имплантации Проспиделонга в брюшную полость в клинических условиях при лечении диссеминированных поражений брюшины, количество токсических побочных эффектов от интраперитонеальной химиотерапии будет минимальным. Последнее позволяет надеяться на получение приемлемых непосредственных результатов лечения диссеминированных поражений брюшины лекарственным средством Проспиделонг в клинических условиях.

### Список литературы

1. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE-1 multicentric prospective study / B. Sadeghi [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 358–363.
2. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study J. I. Akihira [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 398–403.
3. Платэ Н. А., Васильев А. В. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.
4. Краснюк И. И., Валевко С. А., Михайлова Г. В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / под ред. И. И. Красюка, Г. В. Михайловой. – М.: Академия, 2006. – 590 с.
5. Пат. 2442586 Российская Федерация, МПК А61К А61Р. Гидрогелевый противоопухолевый препарат / Юркштович Т. Л., Кладиев А. А., Голуб Н. В., Бычковский П. М., Алиновская В. А., Костерова Р. И., Беляев С. А., Красный С. А., Александрова Е. Н., Истомин Ю. П.; заявитель и патентообладатель Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (ВУ), Общество с ограниченной ответственностью «Биотехнологическая компания ТНК» (RU). – 2010134398/15; заявл. 18.08.2010; опубл. 20.02.2012, Бюл. № 5.
6. Отчет об экспериментальном исследовании фармакокинетики препарата «Гидрогель проспидина» при различных путях введения: отчет о НИР / Федеральное гос. учреждение науки ин-т токсикологии; рук. Суханкин В. К.; исп. Александрова М. Л. [и др.]. – СПб., 2010. – 29 с. – Библиогр.: с. 29.
7. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985. – 464 с.
8. Трахтенберг И.М., Сова Р. Е., Шефтель В. О., Оникиенко Ф. А. Проблема нормы в токсикологии (современное представление и методические подходы, основные параметры и константы) / Под ред. И. М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.
9. Нагорный П. А. Среднестатистические нормы некоторых физиологических показателей, используемых в экспериментальных токсикологических и гигиенических исследованиях для интактных белых крыс // *Гигиена труда и проф. заболевания*. – 1979. – № 3. – С. 34–39.

**M. Yu. Reutovich, T. L. Yurkshtovich, V. L. Nedorezov, A. I. Kakhanouski,  
E. Y. Kakhanouskaya, P. M. Bychkovsky, S. O. Solomevich**

**DYNAMICS OF SOME HAEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDEXES  
IN MULTIPLE INTRAPERITONEALLY PROSPIDELONG APPLICATION  
IN EXPERIMENT IN VIVO**

*Because of environmental degradation is observed the increase of the cancer incidence, the high proportion of whom are advanced forms, including disseminated disease at the peritoneum and pleura. In order to determine the possibilities of Prospidelong using for intraperitoneal chemotherapy studied the dynamics of hematological and biochemical indices of the peripheral blood of 120 nonlinear white rats treated with Prospidelong intraperitoneally daily for 28 days (25 mg/kg and 80 mg/kg). The study has shown that in the course of Prospidelong application caused a decrease in hemoglobin concentration, red blood cell count, changes in biochemical parameters, that were similar to the side effects of almost all anticancer drugs, these effects were dose-dependent and had a tendency to normalize after a 2-week recovery period.*